

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. P. G. Waser

Die Umkehr der Hypothermie mit Reserpin behandelter Mäuse durch Neuro- und Psychopharmaka

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Bettina Benz
von
Oberriet/SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. G. Waser

Zürich 1971

*Meinem Vater
und im Andenken an meine verstorbene Mutter*

Diese Arbeit
ist unter den Autornamen Bettina Benz und P. G. Waser
erschienen in »Arzneimittel-Forschung« 21, 654—661 (1971)

Die Umkehr der Hypothermie mit Reserpin behandelter Mäuse durch Neuro- und Psychopharmaka

Von Bettina Benz und P. G. Waser

Inhaltsverzeichnis

Physiologie der Temperaturregulation

Arbeitsziel

Methode A

Methode B

Resultate

Methode A

Methode B

Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Physiologie der Temperaturregulation

Der Lebensmöglichkeit sind sowohl in Kälte als auch in Wärme bestimmte Grenzen gesetzt, einerseits da, wo durch Wärme eine Denaturierung der Proteine entsteht, andererseits dort, wo sich in der Zelle Eiskristalle bilden. Diese Temperaturspanne beträgt ca. 50° C. Komplexe mehrzellige Organismen können aber nur innerhalb viel engerer Temperaturgrenzen leben, sie benötigen deshalb einen Temperaturregulationsmechanismus. Die Temperaturkontrolle geschieht durch ein peripheres und ein zentrales Regulationssystem. Kälte- und Wärmerezeptoren in der äußeren Haut geben phasische Antwortsignale auf rasche Temperaturänderungen und statische Signale über den Dauerzustand ans Zentrum ab (Hardy 1961). Eventuell erfolgt die erste Informationsverarbeitung schon auf dieser Ebene, indem die Summe der Kälte- und Wärmerezeptor-Impulse eine bestimmte Temperatureinstellung des Körpers bewirken. Das Hauptzentrum der zentralen Steuerung liegt im Hypothalamus, wo wahrscheinlich je ein Zentrum für Wärme und eines für Kälte besteht (Hardy 1961). Diese Zentren werden einerseits direkt beeinflusst, indem sie auf lokale Veränderungen der Temperatur im Gefäßsystem reagieren, andererseits erfolgt eine indirekte Beeinflussung durch Impulse aus der Peripherie. Neben dem Hauptzentrum im Hypothalamus befinden sich noch weitere Unterzentren im Rückenmark: ein Vasomotorenzentrum, ein Atemzentrum, ein sudomotorisches Zentrum, die ebenfalls Verbindungen zum Hypothalamus besitzen (Hardy 1961). Es bestehen zusätzlich möglicherweise auch corticale Steuerungen. Die Zentren beeinflussen auf neuralem und hormonalem Wege verschiedene Organe: Vasomotoren, Schweißdrüsen, innere Organe und Skelettmuskulatur (Hardy 1961).

Bei neutraler Umgebung geht beim ruhenden Menschen ca. 10–25% der metabolischen Wärme durch Perspiratio insensibilis verloren, wobei die Hälfte durch die Atemwege, die andere Hälfte durch die Haut eliminiert wird. Das Temperaturgleichgewicht erhalten kleine Veränderungen der Vasomotoren (Hardy 1961; Hensel 1967).

Bei kalter Umgebung findet durch Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und thyreotropem Hormon (TSH) die Freisetzung von Adrenalin und Thyreoideahormonen statt, welche einen erhöhten Grundumsatz, einen erhöhten Muskeltonus und die chemische Thermogenese bewirken, d. h. der Stoffwechsel der Leber und anderer innerer Organe sowie der Muskulatur wird erhöht. Ferner wird der Körper durch Vasokonstriktion, welche die Wärmeleitung herabsetzt, besser isoliert. Für das Ausmaß spielen zwei Faktoren eine wichtige Rolle: das Gefälle zwischen Viscera und Hautoberfläche, das durch die Vasomotoren beeinflusst wird, und die Temperaturdifferenz zwischen Hautoberfläche und Umgebung. Sie ist abhängig von der Kleidung beim Menschen, von der Piloerektion beim Tier, welche eine Vergrößerung der umgebenden Luftschicht bewirkt (Smith 1964; Hensel 1967).

Bei warmer Umgebung findet die Elimination von Wärme einerseits durch direkte Abgabe vom warmen

zum kühleren peripheren Gewebe statt, andererseits erfolgt die Abgabe durch Konvektion des warmen Blutes zur kühleren Peripherie. Durch aktive Gefäßerweiterung und Verminderung des Gefäßtonus kann der periphere Austausch um das Sechsbiszwanzigfache gesteigert werden. Es kommt ferner zum Verbrauch von Verdampfungswärme durch aktives Schwitzen. Die Sekretion der eccrinen Drüsen kann lokal oder generalisiert hervorgerufen werden durch thermische, mechanische, elektrische und chemische Reize. Nicotin und Acetylcholin, intracutan verabreicht, bewirken lokales Schwitzen durch einen Axonreflex, wobei die Schwelle der Schweißsekretion durch höhere Zentren koordiniert wird. Eine vermehrte Abgabe von Wärme durch die Atemwege kommt beim Menschen nur bei sehr hoher Hitze und zusätzlicher körperlicher Anstrengung zustande. Hingegen spielt dieser Weg bei Homoiothermen, die nicht schwitzen können, eine wichtige Rolle. So finden wir beispielsweise beim Hund schon bei geringer Änderung der Körpertemperatur ein vermehrtes Abatmen. Der auslösende Faktor ist nicht bekannt, wahrscheinlich aber sind Haut- und hypothalamische Reize dafür verantwortlich (Smith 1964; Hardy 1961; Hensel 1967).

Die verschiedenen Temperaturregulatoren werden durch ein Kontrollsystem beeinflusst, welches eine fest eingestellte Körpertemperatur kontrolliert und diese bei Abweichungen nach Möglichkeit ausgleicht oder die Differenz zum mindesten verkleinert (Hardy 1961).

Es werden vier Kontrollsysteme unterschieden:

Die sogenannte rate-control, deren Antwort abhängig ist von der Temperaturänderung. Sie hält die Temperatur nicht auf einem bestimmte Niveau sondern kontrolliert ihre zeitliche Zu- oder Abnahme. Physiologisch wichtig ist sie z. B. bei Verabreichung von pyrogenen Stoffen, wo sofort eine starke Wärmeabgabe auftritt.

Das on-off-Kontrollsystem: hier erfolgt eine alles-oder-nichts-Antwort, vergleichbar mit der Reaktion eines Thermostaten im Wasserbad, der auf eine Änderung voll anspricht, sobald eine bestimmte Differenz zur eingestellten Temperatur eintritt. Wir finden dieses Kontrollsystem z. B. beim Kältezittern. Es kann dabei zu größeren Temperatursprüngen kommen (Hardy 1961).

Diese Systeme können die Temperatur höchstens in der Nähe des eingestellten Wertes halten. Man nimmt deshalb an, daß in gewissen Fällen eine automatische Rückstellkontrolle vorhanden ist, die den Körper bei einer thermischen Belastung wieder auf die eingestellte Temperatur bringt (Hardy 1961). Bei dieser sogenannten integralen Kontrolle bewirkt die Abweichungsgröße die entsprechende Antwort. Physiologisch spielt die integrale Kontrolle jedoch keine große Rolle. Man findet bei einer fixen Abweichung der Körpertemperatur, z. B. bei Fieber oder bei körperlicher Anstrengung eine normale Vasomotorenantwort und keine besonders starke Schweißproduktion. Die Körpertemperatur wird also nicht unbedingt in die neutrale Zone getrieben.

Die proportionale Kontrolle besteht in einer graduellen Anpassung der Wärmeproduktion an den Wärmeverlust.

Proportionale Kontrolle und rate-control sind meist kombiniert. Sie bewirken zusammen ein rascheres Antwortsystem und spielen die Hauptrolle in der Physiologie. Sie üben den größten Einfluß auf die Temperaturregulation aus (Hardy 1961).

Arbeitsziel

In dieser Arbeit untersuchen wir eine neue Screening-Methode zur Testung von zentral wirksamen Stoffen, speziell Thymoleptica. Eine antidepressive Wirkung am Tier nachzuweisen, ist sehr schwierig. Das erste Antidepressivum, Imipramin, entdeckte man zufällig in der Klinik, d. h. zuerst am Menschen und nicht am Tier. Bis heute wurden mit Psychopharmaka üblicherweise folgende Testmethoden durchgeführt: Toxizität (Herr u. Stewart 1961), Motilitätsmessungen (Bastian 1961), Prüfung auf Koordinationsstörungen (Bastian 1961), auf narkosepotenzierende Wirkung (Herr u. Stewart 1961) sowie Beachten der vegetativen Symptome (Pupillenweite, Piloerection, Speichelbildung), ferner die Sedationsumkehr (Sigg u. Mitarb. 1965) und Beobachtung der Ptosis nach Reserpin-Gabe (Chen u. Bohner 1961), Messung der Körpertemperatur (Bastian 1961). Eine immer wichtigere Richtung trifft die Beobachtung der Verhaltensweise der Tiere (Herr u. Stewart 1961).

Askew beschreibt eine Methode zur Erfassung potentieller Antidepressiva, welcher der Antagonismus der durch Reserpin verursachten Hypothermie zugrunde liegt.

Wir haben diese Methode und eine Modifikation auf ihre Spezifität hin geprüft und zu diesem Zweck verschiedene Stoffgruppen durchgetestet. Die Untersuchung sollte uns auch neue Hinweise auf die Zusammenhänge zwischen emotional psychischen Wirkungen ähnlicher Psycho- und Neuropharmaka und der Beeinflussung neurochemischer Funktionen, besonders des zentralen vegetativen Systems geben.

Methode A

Wir benützen 20 g–22 g schwere männliche Mäuse, 17 h vor Versuchsbeginn, d. h. um 16 Uhr des vorangehenden Tages erhalten die Tiere Reserpin 2 mg/kg sc. Die Nacht verbringen je drei Mäuse in einem Käfig von 20×15×10 cm Größe, sie erhalten weder Futter noch Wasser. Am darauffolgenden Morgen, also 17 h nach der Reserpin-Gabe, wird zu Beginn des Experiments die Rectaltemperatur gemessen. Wir benützen dazu ein Thermoelement (Nacke 1952), das 1,5 cm tief ins Rectum eingeführt wird. Anschließend verabreichen wir Gruppen von je 6 Mäusen die gleiche Dosis der Substanz ip. oder p.os. Die Temperatur wird stündlich während mindestens 5 h gemessen. Reserpin wird verdünnt mit Wasser auf 0,2 mg/ml. Die wasserlöslichen Substanzen werden ip., die nicht wasserlöslichen in einer 20%igen Tween-Suspension p.os. verabreicht. Alle Injektionen werden in einem Volumen von 10 ml/kg gegeben.

Bei der Ausführung dieser Methode sind vor allem folgende Punkte zu beachten:

1. Es dürfen während des ganzen Versuches nicht mehr als drei Tiere in einem Käfig gehalten werden, da sonst ihre Temperatur zu stark ansteigt und schon am Morgen bei 30–32° liegt.
2. Die Umgebungstemperatur muß möglichst konstant bei 20° C sein (Eichenberger 1966a; Nacke 1952). Die Schwankungsbreite betrug in unseren Versuchen 20±1° C.
3. Verabreichung von Futter und Wasser bewirkt, daß wir sowohl bei Versuchsbeginn als auch nach Verabreichung der Substanz viel größere Temperaturschwankungen und daher ungenauere Resultate erhalten.
4. Die Tiere sollen möglichst wenig mobilisiert werden (Eichenberger 1966 a). Bei halbstündlicher Messung haben wir festgestellt, daß die Temperatur der Kontrolltiere ansteigt. Bei nur zweistündlicher Messung besteht die Gefahr, daß man die höchsten Temperaturwerte nicht erfährt. Wir haben uns deshalb für die stündliche Messung entschieden, bei der die Temperaturwerte der Kontrolltiere während des ganzen Versuches konstant bleiben.
5. Es ist wichtig, daß das Thermoelement immer gleich tief, d. h. 1,5 cm ins Rectum eingeführt wird (Eichenberger 1966 a).
6. Die Reserpin-Dosis sollte nicht weniger als 2 mg/kg sc. betragen. Bei 1 mg/kg sc. erhalten wir inkonsistente und zu wenig starke Temperatursenkungen. Bei 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg sc. sind die Resultate in verschiedenen Versuchen sowohl bei Kontroll- als auch bei Versuchstieren gleich ausgefallen, d. h. gleich starke Temperatursenkung und nach Verabreichung einer wirksamen Substanz derselbe Temperaturanstieg. Wir haben uns für die minimale gut wirksame Dosierung, 2 mg/kg, entschieden (Abb. 1).
7. Wir beschäftigen uns mit der Frage, ob die rectale oder die oesophageale Messung wohl zu bevorzugen sei. Dazu haben wir Versuche durchgeführt, in denen je zwei Gruppen dieselbe Menge Substanz verabreicht wurde. Die eine Gruppe haben wir anschließend oesophageal, die andere rectal gemessen. Wir erhielten folgende Resultate: bei der oesophagealen Messung liegen die Werte durchwegs um 0,5° C höher als bei der rectalen. Der Streuungsbereich ist dagegen bei beiden Methoden gleich groß. Wir haben uns für die rectale Messung entschieden, da sie für die Tiere angenehmer ist und ihre Ausführung zudem etwas rascher geht (Abb. 2).

Methode B

Der Unterschied gegenüber der Methode A besteht darin, daß man hier Reserpin nach der Substanz verabreicht; am Versuchstag wird

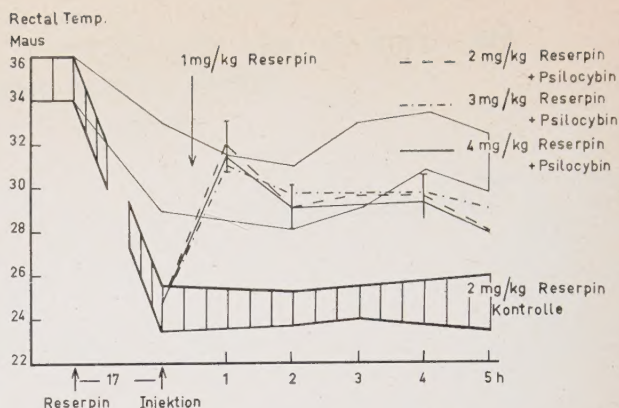


Abb. 1: Temperatureffekt nach Reserpin 2 mg/kg (—), 3 mg/kg (---), 4 mg/kg (—) sc. + 10 mg/kg Psilocybin ip. In allen drei Fällen signifikanter Temperaturanstieg ($p < 0,05$) nach Gabe von Psilocybin. Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je 20 Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von je 100 Kontrolltieren nach Reserpin 2 mg/kg sc. Nicht schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von je 20 Tieren nach Reserpin 1 mg/kg sc.

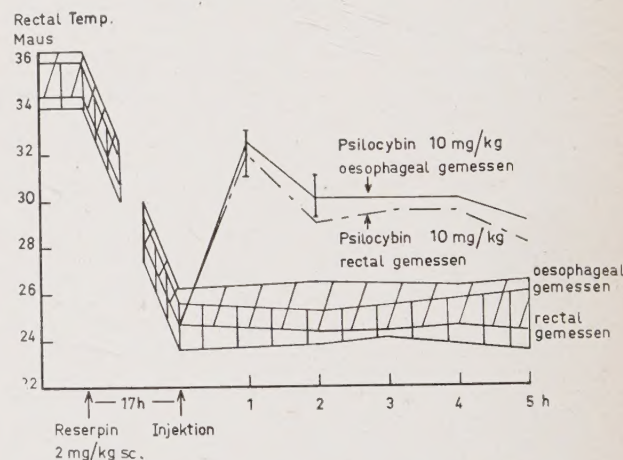


Abb. 2: Temperatureffekt nach Reserpin 2 mg/kg sc. + Psilocybin 10 mg/kg ip. bei rectaler (—) und oesophagealer (---) Messung. Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je 20 Tieren. Vertikal schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 20 Kontrolltieren, rectal gemessen. Schräg schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 20 Kontrolltieren, oesophageal gemessen.

zuerst die Rectaltemperatur gemessen, anschließend geben wir die Substanz. 1 h später, nach erneuter Temperaturmessung, injizieren wir das Reserpin (2 mg/kg sc.). Wir messen wiederum stündlich, während mindestens 6 h.

Resultate

Methode A

Bei den halluzinogen wirkenden Substanzen finden wir bei LSD schon bei 2 mg/kg einen sehr deutlichen Temperaturanstieg. Das Maximum wird nach 2–3 h erreicht. Die Wirkung nimmt mit steigender Dosierung nicht zu, d. h. also, daß die maximale Antwort schon bei 2 mg/kg vorhanden ist (Tab. 1, Abb. 3).

Bei Psilocybin müssen wir etwas höher dosieren, 10 mg/kg, um einen maximalen Effekt zu erhalten. Dieser tritt hier etwas früher, d. h. nach 1–2 h ein.

Erstaunlicherweise bewirkt Mescaline bei Dosierungen, die zwischen 5–100 mg/kg liegen, keinen Temperaturanstieg, die Temperatur sinkt im Gegenteil bei höheren Dosierungen nach 4–5 h um 3–4° C.

Muscimol wiederum hat bei 4 mg/kg eine maximale Wirkung, die allerdings sehr spät, d. h. nach 8 h ihr Maximum erlangt.

Ibotensäure weist zwischen 1–10 mg/kg keine positiven Resultate auf.

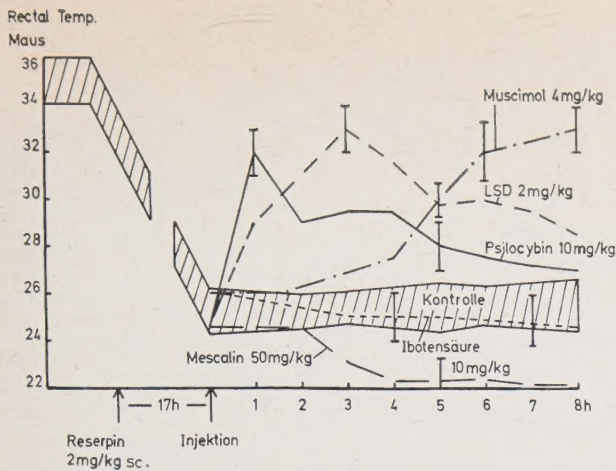


Abb. 3: Temperatureffekt der reserpinisierten Maus (2 mg/kg sc.) nach Halluzinogenen: Signifikanter Temperaturanstieg nach LSD**) (2 mg/kg ip.); Psilocybin**) (10 mg/kg ip.); Muscimol*) (4 mg/kg ip.). Kein Temperaturanstieg nach Ibotensäure (10 mg/kg), Temperaturabfall nach Mescaline (50 mg/kg). Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je sechs Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 100 Kontrolltieren (Reserpin 2 mg/kg sc.). *): $p < 0,05$; **): $p < 0,01$.

Tab. 1: Halluzinogene. Verabreichung aller Substanzen: ip.

Substanz	Dosis in mg/kg	Methode A		Methode B	
		Wirkung °C	max. Wirkung nach	Wirkung °C	max. Wirkung nach
Lysergsäure-diäthylamid (LSD)	2	+8	3 h	0	
	5	+9	3 h	0	
	10	+8	3 h	0	
	20	+9	3 h	0	
Psilocybin	5	0		0	
	10	+7	1 h	0	
	50	+5	1 h	0	
	100	0		0	
Mescaline	5	0		0	
	50	-3	4 h	0	
	100	-4	4 h	0	
Muscimol	1	0		0	
	4	+8	8 h	0	
	10	toxisch		toxisch	
Ibotensäure	1	0		0	
	4	0		0	
	10	0		0	

Bei den Thymoleptica finden wir bei allen getesteten Substanzen eine positive Wirkung, deren Maximum nach 2–3 h erreicht ist. Einzig Chlorimipramin hat eine relativ geringe Wirksamkeit, die bei höheren Dosierungen wiederum ganz verschwindet.

Neben den Halluzinogenen und den Thymoleptica finden wir auch in den Gruppen der Antihistaminica, Sympathomimetica, Weckamine, Analeptica Stoffe mit deutlich positiven Wirkungen. Keinen Temperaturanstieg zeigen bei den Antihistaminica: Promethazin, Antazolin, Chloropyramin; bei den Sympathomimetica: Adrenalin und Noradrenalin; bei den Analeptica: Bemigril, Strychnin.

Ganz allgemein ist zu erwähnen, daß die Wirkung mit steigender Dosierung nicht immer zunimmt; wir haben im Gegenteil öfters wiederum einen abnehmenden Effekt.

Methode B

Bei den halluzinogen wirkenden Stoffen zeigen sich keine positiven Antworten.

Tab. 2: Thymoleptica. Verabreichung: Imipramin, Desipramin, Amitriptylin, Protriptylin ip.; Chlorimipramin, Opipramol, Isocarboxazid: p.os.

Substanz	Dosis in mg/kg	Methode A		Methode B	
		Wirkung °C	max. Wirkung nach	Wirkung °C	max. Wirkung nach
Imipramin	2	+8	3 h	0	
	5	+10	3 h	0	
	10	+10	3 h	+3	5 h
	20	+8	3 h	+5	5 h
Desipramin	50	0		0	
	10	+9	3 h	0	
	25	+10	3 h	+4	5 h
	50	+10	3 h	+4	5 h
Chlorimipramin	100	+9	3 h	+4	5 h
	1	0		0	
	2	+5	3 h	0	
	5	0		0	
Amitriptylin	10	0		0	
	25	0		+10	5 h
	50	0		+25	5 h
Protriptylin	1	+3	3 h	0	
	2	+4	3 h	0	
	5	+4	3 h	0	
	10	+8	3 h	+3	5 h
Opipramol	1	+6	3 h	+3	5 h
	2	+6	3 h	+6	5 h
	5	+9	3 h	+6	5 h
	10	+9	3 h	+6	5 h
Isocarboxazid	1	+7	2 h	0	
	2	+11	2 h	0	
Isocarboxazid	5	+10	2 h	0	
	10	+12	2 h	0	

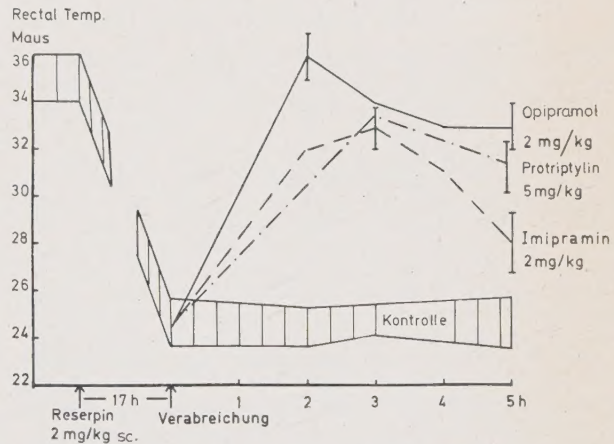


Abb. 4: Temperatureffekt bei der reserpinisierten Maus (2 mg/kg sc.) nach Thymoleptica: Signifikanter Temperaturanstieg nach Opipramol**) (2 mg/kg p.os.); Protriptylin**) (5 mg/kg ip.); Imipramin**) (2 mg/kg ip.). Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je sechs Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 100 Kontrolltieren (Reserpin 2 mg/kg sc.). **): $p < 0,01$.

Die Thymoleptica dagegen weisen mit Ausnahme von Opipramol und Cocain einen leichten bis deutlichen Temperaturanstieg auf, der nach 5 h eintritt. Um denselben Wert wie bei Methode A zu erhalten, brauchen wir aber durchwegs höhere Dosierungen.

Bei den Antihistaminica finden wir bei Tripeleminamin und Dimenhydrinat in sehr hohen Dosen eine mittlere Wirkung.

Tab. 3: Antihistaminica und Histamin. Verabreichung: Mepyramin, Dimenhydrinat, Tripeleennamin, Chloropyramin, Histamin: ip.; Promethazin, Antazolin: p.os.

Substanz	Dosis in mg/kg	Methode A		Methode B	
		Wirkung °C	max. Wirkung nach	Wirkung °C	max. Wirkung nach
Mepyramin	20 10	+9 toxisch	3 h	0 toxisch	
Tripeleennamin	10	+4	2 h	0	
	20	+11	2 h	0	
	50	+9	2 h	+6	5 h
Dimenhydrinat	25	+5	3 h	+5	5 h
	50	+8	3 h	+7	5 h
	100	+7	3 h	+5	5 h
Promethazin	20–100	0		0	
Antazolin	50–200	0		0	
Chloropyramin	25–100	0		0	
Histamin	1–100	0		0	

Tab. 4: Sympathomimetica. Verabreichung: Adrenalin, Noradrenalin, Dopa, Isoprenalin, Oxedrin, Aethyladrianol, Racephedrin: ip.; Resorcinethanolamin: p.os.

Substanz	Dosis in mg/kg	Methode A		Methode B	
		Wirkung °C	max. Wirkung nach	Wirkung °C	max. Wirkung nach
Adrenalin	0,2–5	0		0	
Noradrenalin	0,2–5	0		0	
Dopa	100–200	0		0	
	500	+4	1–2 h	0	
Isoprenalin	10	+5	2–3 h	0	
	20	+8	2–3 h	0	
	50	+8	2–3 h	0	
Resorcinethanolamin	1	+5	2–3 h	0	
	2	+5	2–3 h	0	
Oxedrin	20	0		0	
	40	0		0	
	100	+9	2–3 h	0	
	200	+9	2–3 h	0	
Aethyladrianol	5	+11	2–3 h	0	
	10	+8	2–3 h	0	
	20	+7	2–3 h	0	
Racephedrin	40	+7	2–3 h	+7	2–3 h

Die Weckamine antworten zum Teil positiv; wir benötigen aber auch hier höhere Dosierungen, um denselben Temperaturanstieg zu erreichen wie bei Methode A.

In der Gruppe der Analeptica hat nur Coffein einen positiven Effekt. Pentetrazol, Nikethamid, Picrotoxin, bei Methode A eindeutig wirksam, sind hier negativ.

Vergleichen wir die beiden Methoden miteinander, so stellen wir fest, daß Methode A durchwegs empfindlicher ist. Keine Substanz, die bei Methode A negativ ist, weist bei Methode B eine positive Wirkung auf.

Interessanterweise zeigt Methode B bei den Thymoleptica, mit Ausnahme von Pipramol, durchwegs positive Resultate, während wir bei den Halluzinogenen überall negative Werte finden. Positive Werte in Methode B haben wir auch bei einigen Weckaminen (Amphetamin, Methamphetamin, Phenmetrazin) und bei zwei Antihistaminica (Tripeleennamin und Dimenhydrinat) sowie bei Coffein.

Tab. 5: Weckamine. Verabreichung: Amphetamin, Methamphetamin, Methylphenidat, Chlorphentermin, Cocain: ip.; Phenmetrazin; Amfepramon: p.os.

Substanz	Dosis in mg/kg	Methode A		Methode B	
		Wirkung °C	max. Wirkung nach	Wirkung °C	max. Wirkung nach
Amphetamin	2	+8	1–2 h	0	
	5	+12	2 h	+4	5–6 h
	10	+12	2 h	+6	5–6 h
	15	+12	2 h	+9	5–6 h
Methamphetamin	2	+7	2 h	+4	5–6 h
	5	+8	2–3 h	+7	5–6 h
	10	+8	2–3 h	+9	5–6 h
Phenmetrazin	10	+9	2 h	+4	5–6 h
	25	+10	2 h	+5	5–6 h
	50	+10	2 h	+9	5–6 h
Methylphenidat	20	+13	2 h	0	
	40	+6	2 h	0	
Amfepramon	25	+5	2 h	0	
	50	+5	2 h	0	
Chlorphentermin	25	0		0	
	50	+5	2–3 h	0	
	100	+7	2–3 h	0	
Cocain	1	+5	2 h	0	
	2	+8	2 h	0	
	5	+9	2 h	0	
	10	+8	2 h	0	

Tab. 6: Analeptica. Verabreichung: alle Substanzen: ip.

Substanz	Dosis in mg/kg	Methode A		Methode B	
		Wirkung °C	max. Wirkung nach	Wirkung °C	max. Wirkung nach
Pentetrazol	5	0		0	
	10	+9	2 h	0	
	20	+9	2 h	0	
Nikethamid	10	0		0	
	50	+8	2 h	0	
	100	+8	2 h	0	
Coffein	50	+4	2–3 h	+7	6 h
	100	+7	2–3 h	0	
Bemigril	5	0		0	
	10	0		0	
Picrotoxin	4	+4	2–3 h	0	
Strychnin	1	0		0	
	2	toxisch		toxisch	

Zusammenfassend können wir feststellen, daß Methode B bei der Gruppe der Thymoleptica die besten Resultate aufweist, aber bezüglich einer antidepressiven Wirkung eine kleinere Empfindlichkeit hat als Methode A.

Es ist deshalb zu empfehlen, bei Prüfung auf thymoleptische Wirkung im Screening beide Methoden durchzuführen, wobei bei Methode B mit relativ hohen Dosen getestet werden sollte.

Diskussion

Die physiologischen und pathophysiologischen Funktionen der Monoamine im Zentralnervensystem sind bis heute noch nicht geklärt. Die Untersuchungen werden dadurch kompliziert, daß wir einerseits bei den Versuchstieren keine spontanen oder experimentellen Zustände kennen, die den menschlichen Psychosen entsprechen, und es andererseits schwierig ist, am Menschen Versuche über den cerebralen Metabolismus durchzuführen.

Tab. 7: Nach Methode A geprüfte Substanzen ohne Wirkung. Verabreichung: Intraperitoneal: Alle Parasympathomimetica, alle Parasympatholytica, ferner Phentolamin, Azapetin, alle Ganglienblocker, Diazepam, Chlorprothixen, Hexobarbital, Ethosuximid, Acetophenetidin, Morphin, Codein, Serotonin, 5-HTP, Histamin. Peroral: Tolazolin, Meprobamat, Chlorpromazin, Thioridazin, alle Hypnotica mit Ausnahme von Hexobarbital, alle Anticonvulsiva mit Ausnahme von Ethosuximid, ferner Acid. Acetylosalicylic und Phenylbutazon.

Substanz	Dosis in mg/kg	Meth. A Wirkung	Substanz	Dosis in mg/kg	Meth. A Wirkung	Substanz	Dosis in mg/kg	Meth. A Wirkung
Parasympathomimetica			Ganglienblocker			Anticonvulsiva		
Acetylcholin	0,1–50	0	Mecamylamin	1–2	0	Mephentyoin	50–100	0
Carbachol	0,1–0,2	0	Azamethonium	10–50	0	Trimethadion	50–150	0
	0,25	toxisch	Chlorisondamin	10–20	0	Ethosuximid	50–100	0
Pilocarpin	5–10	0	Tranquilizer			Primidon	20–50	0
	25	toxisch	Meprobamat	50–200	0	Sultiam	50–100	0
Physostigmin	0,1–2	0	Chlordiazepoxyd	10–50	0	E 1047 (Geistlich)	50–100	0
	5	toxisch	Diazepam	5–50	0	Analgetica		
Neostigmin	0,1–2	0	Neuroleptica			Acid. Acetylsalicylic.	10–50	0
Parasympatholytica			Chlorpromazin	5–20	0	Acetophenetidin (Phenacetin)	10–50	0
Atropin	0,1–20	0	Thioridazin	50–100	0	Phenylbutazon	10–50	0
Scopolamin	1–5	0	Chlorprothixen	10–100	0	Morphin	2–10	0
Methylatropin	10–20	0	Hypnotica			Codein	10–100	0
Oxyphenonium-bromat	2–10	0	Chloralhydrat	50–100	0	Amine		
Hyoscin-m-butyl-bromid	10–40	0	Barbital	10–50	0	Serotonin	1–100	0
Homatropin	5–20	0	Phenobarbital	10–50	0	5-HTP	1–100	0
Sympathicolytica			Hexobarbital	10–50	0			
Phentolamin	10–20	0	Methylphenobarbital	50–100	0			
Tolazolin	50–75	0	Methypylon	10–50	0			
Azapetin	50–75	0	Pyrithyldion	10–50	0			
			Glutethimid	10–100	0			
			Methylpentynal	10–50	0			

Man nimmt an, daß die Monoamine im Gewebe in freier und gebundener Form vorkommen (Pletscher 1965a). Die freien Amine sind biologisch aktiv, sie werden durch die Catechol-O-methyltransferase und die Monoaminoxidase (MAO) metabolisiert. Die gebundenen Amine, welche in Speichern, den sogenannten Granula vorliegen, sind inaktiv. Ein Teil dieser Granula liegt oberflächlich an den Nervenendigungen, ein anderer Teil befindet sich tiefer in der Nähe der MAO enthaltenden Mitochondrien. Im Normalzustand herrscht ein Gleichgewicht zwischen Bildung und Abbau der freien und gebundenen Amine (v. Brücke u. Hornykiewicz 1966; Pletscher 1965a).

Bei Reizung des Neurons wird Noradrenalin aus den an den Nervenendigungen liegenden Granula frei und wirkt am adrenergen Rezeptor. Anschließend gelangt das Noradrenalin zum größten Teil wieder in die Granula zurück, nur ein kleiner Teil wird metabolisiert (Pletscher 1965a).

Wir kennen vier Stoffgruppen, welche den zentralen Monoamin-Metabolismus beeinflussen, nämlich die *Rauwolfia*-Alkaloide, die MAO-Hemmer, die Thymoleptica, die Phenothiazine und andere Neuroleptica (Pletscher 1965a).

Wir interessieren uns vor allem für die Wirkung von Reserpin. Reserpin setzt die Speicherkapazität für die Monoamine und Serotonin herab, dies führt zu einem verminderten Amingehalt im Gewebe (Pletscher 1965a; v. Brücke u. Hornykiewicz 1966). Es herrscht bis heute noch keine Übereinstimmung, ob der erniedrigte Monoamingehalt für die Sedation verantwortlich ist, folgende Tatsachen sprechen aber für diese Hypothese:

1. Alle *Rauwolfia*-Alkaloide und Benzochinolazin-Derivate, die den Monoamingehalt herabsetzen, wirken sedativ.

2. Vorbehandlung mit MAO-Hemmern, welche die Aminabnahme verhindern, heben die Sedation auf.

3. Monoaminvorgänger, z. B. Dihydroxyphenylalanin (Dopa), welche im Gehirn zu Monoaminen decarboxyliert werden, antagonisieren die Sedation ebenfalls (Pletscher 1965a).

Möglicherweise ist für die sedative Wirkung vor allem der Mangel an neurohumoralen Transmittoren verantwortlich. Ob dabei 5-Hydroxytryptamin (5-HT) oder die Catecholamine die primäre Rolle spielen, ist noch nicht völlig klar (Pletscher 1965a).

Costa (1962) dagegen ist der Ansicht, daß die Sedation nach Reserpin nicht durch den verminderten Monoamingehalt bedingt ist, sondern vielmehr eine kontinuierliche Freisetzung kleiner pharmakologisch aktiver Mengen von 5-HT sedativ wirkt.

Die MAO-Hemmer hemmen den cerebralen Metabolismus und erhöhen somit den Monoamingehalt, was die psychomotorische Stimulation verursacht (Pletscher 1965b).

Die Thymoleptica hemmen den Wiedereintritt der nach sympathischer Stimulation frei gewordenen Amine in das Axon. Das Resultat bleibt dasselbe wie bei den MAO-Hemmern, nämlich eine Erhöhung der freien Amine im Zentralnervensystem (ZNS) (Pletscher 1965b). Außerdem beeinflussen die Thymoleptica anticholinerge und adrenerge Vorgänge im ZNS und in der Peripherie. Diese Eigenschaften sind möglicherweise ebenfalls für ihren Wirkungsmechanismus von Bedeutung (Scheckel u. Boff 1964; Sigg 1959).

Chlorpromazin und andere Neuroleptica hemmen den Transportmechanismus der Amine zum adrenergen Rezeptor, es resultiert darauf ein relativer Aminmangel (Pletscher 1965a).

Wie wirken nun die einzelnen Stoffe auf die Temperaturregulation?

Reserpin senkt die Monoamine im Gehirn und in der Peripherie und setzt gleichzeitig die Körpertemperatur herab. Möglicherweise ist die durch Reserpin verursachte Hypothermie zum größten Teil peripher bedingt. Für diese Annahme sprechen folgende Versuche, welche an Mäusen durchgeführt wurden: p-Chlorphenylalanin, ein Hemmstoff der 5-HT-Synthese, senkt, ip. verabreicht, den 5-HT-Gehalt im Gehirn gleich stark wie Reserpin, ohne eine Hypothermie zu verursachen. α -Methyl-m-tyrosin ip. vermindert den zentralen Noradrenalin- und Dopamin-Spiegel in gleichem Maße wie Reserpin und bewirkt ebenfalls keine Hyperthermie.

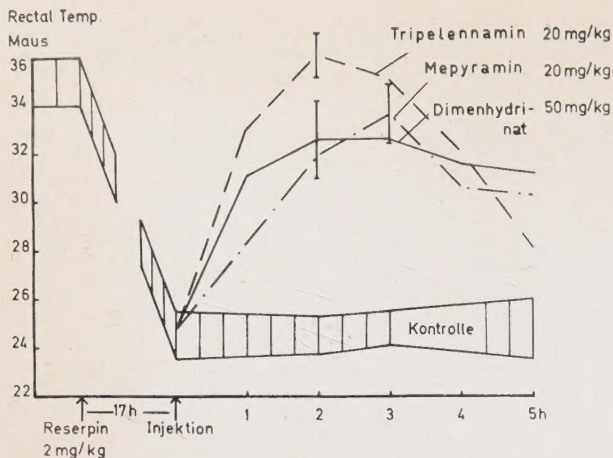


Abb. 5: Temperatureffekt bei der reserpinisierten Maus (2 mg/kg sc.) nach Antihistaminica: Signifikanter Temperaturanstieg nach Tripelennamin**) (20 mg/kg ip.); Mepyramin**) (20 mg/kg ip.); Dimenhydrinat**) (50 mg/kg ip.). Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je sechs Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 100 Kontrolltieren (Reserpin 2 mg/kg sc.).
*): $p < 0,01$.

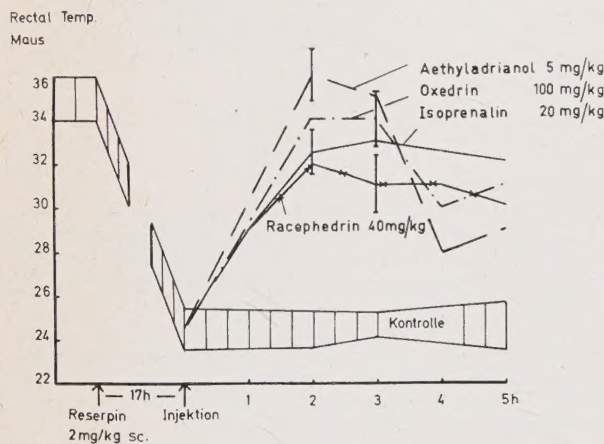


Abb. 6: Temperatureffekt bei der reserpinisierten Maus (2 mg/kg sc.) nach Sympathomimetica: Signifikanter Temperaturanstieg nach Aethyladrianol**) (5 mg/kg ip.); Oxedrin*) (100 mg/kg ip.); Isoprenalin*) (20 mg/kg ip.); Ephedrin*) (40 mg/kg ip.). Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je sechs Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 100 Kontrolltieren (Reserpin 2 mg/kg sc.).
*): $p < 0,05$; **): $p < 0,01$.

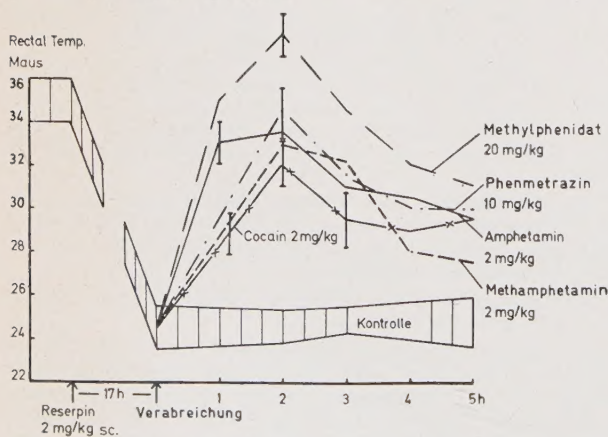


Abb. 7: Temperatureffekt bei der reserpinisierten Maus (2 mg/kg sc.) nach Weckaminen: Signifikanter Temperaturanstieg nach Methyphenidat**) (20 mg/kg ip.) (---); Phenmetrazin**) (10 mg/kg p.os) (—); Amphetamin**) (2 mg/kg ip.) (—); Methamphetamin**) (2 mg/kg ip.) (—); Cocain**) (2 mg/kg ip.). Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je sechs Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 100 Kontrolltieren (Reserpin 2 mg/kg sc.).
*): $p < 0,01$.

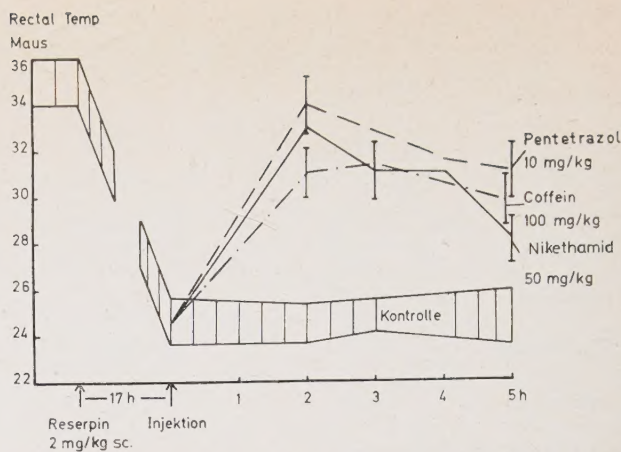


Abb. 8: Temperatureffekt bei der reserpinisierten Maus (2 mg/kg sc.) nach Analeptica: Signifikanter Temperaturanstieg nach Pentetrazol**) (10 mg/kg ip.) (---); Coffein*) (100 mg/kg ip.) (—); Nikethamid*) (50 mg/kg ip.) (—). Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte von je sechs Tieren. Schraffierter Bezirk: Mittelwerte und Standardabweichung von 100 Kontrolltieren (Reserpin 2 mg/kg sc.).
*): $p < 0,05$; **): $p < 0,01$.

Die Kombination von p-Chlorphenylalanin und α -Methyl-m-tyrosin hat keinen Einfluß auf die Körpertemperatur der Maus, (Somerville u. Whittle 1967). Andererseits ergibt die Injektion von Tetrabenazin, welches die gleiche zentrale Wirkung wie Reserpin besitzt, aber keine periphere Aminentleerung herbeiführt, eine Hypothermie (Borison u. Clark 1967). Dies spricht für eine zentral bedingte Reserpin-Hypothermie. Möglicherweise sind sowohl zentrale als auch periphere Vorgänge am Abfall der Körpertemperatur durch Reserpin beteiligt.

In Gegenwart von MAO-Hemmern bewirkt Reserpin eine Temperaturerhöhung, welche wahrscheinlich durch die periphere Anhäufung von Catecholaminen bedingt ist (Borison u. Clark 1967).

Nach iv. Verabreichung von 5-HT und Catecholaminen antwortet der menschliche Körper bei kalter Umgebung mit Hypothermie, bei warmer Umgebung mit Hyperthermie (Borison u. Clark 1967). Dagegen bewirken 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) und Dopa, welche in Blut-Hirnschranke leicht passieren, beim Menschen stets eine Temperaturerhöhung, unabhängig von der Umgebungstemperatur. Möglicherweise wird die Wärmeproduktion nach 5-HTP durch die Umwandlung von 5-HTP in 5-HT erreicht. Für diese Hypothese spricht die Tatsache, daß Antagonisten von 5-HT die Hyperthermie blockieren (Borison u. Clark 1967).

Bei Ratten verursacht Noradrenalin und 5-HT, sc. verabreicht, einen Temperaturanstieg, wenn die Umgebungstemperatur mehr als 30°C beträgt, bei weniger als 30°C Umgebungstemperatur dagegen findet man eine Hypothermie (Gajda u. Dimitrijevic 1933, Shemano u. Nickerson 1958). Die Antwort ist hier also, ähnlich wie beim Menschen, abhängig von der Umgebungstemperatur.

Erstaunlicherweise sind die Resultate nach intraventrikulärer Injektion von 5-HT und Noradrenalin bei Kaninchen und Schafen einerseits und bei Katzen, Hunden und Affen andererseits nicht übereinstimmend. Bei Katzen, Hunden und Affen erfolgt nach 5-HT ein Temperaturanstieg, nach Adrenalin ein Temperaturabfall (Feldberg u. Myers 1964; Somerville u. Whittle 1967). Kaninchen und Schafe reagieren dagegen gerade umgekehrt, d.h. mit Hypothermie nach 5-HT und mit Hyperthermie nach Noradrenalin (Cooper u. Mitarb. 1965; Bligh 1966).

Bei der Maus ergibt die intraventrikuläre Injektion sowohl von 5-HT als auch von Noradrenalin ein Absinken der Körpertemperatur (Brittain 1966).

Die reserpinisierte Maus reagiert nach Noradrenalin, Adrenalin, 5-HT, 5-HTP, ip. verab-

reicht, weder mit Hypo- noch mit Hyperthermie, dagegen findet man nach 500 mg/kg Dopa ip. einen signifikanten Temperaturanstieg.

Der Antagonismus der Reserpin-Hypothermie durch Thymoleptica und MAO-Hemmer wird am einfachsten durch die Anhäufung freier Amine im ZNS erklärt.

Bei den Sympathomimetica und Weckaminen finden wir, unabhängig von der Umgebungstemperatur, eine Temperaturerhöhung (Eichenberger 1966b). Die Sympathomimetica wirken peripher stoffwechselsteigernd (Ankermann 1964) und glycogenolytisch (Gupta u. Patel 1960), sie greifen aber auch zentral in den Wärmeregulationsmechanismus ein, indem sie die Temperaturschwelle für thermoregulatorische Funktionen erhöhen, wie Versuche mit Adrenalin und Noradrenalin zeigen (Euler u. Soederberg 1958). Die verschiedenen zentralen und peripheren Teilwirkungen, welche insgesamt eine Temperaturerhöhung bewirken, fallen bei den einzelnen Sympathomimetica verschieden stark ins Gewicht. In unseren Versuchen fanden wir bei den Sympathomimetica mit Ausnahme von Adrenalin und Noradrenalin durchwegs einen Temperaturanstieg. Das Ausbleiben einer Hyperthermie nach Verabreichung von Adrenalin und Noradrenalin ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß Adrenalin und Noradrenalin nicht ins ZNS eindringen können, während Dopa, welches die Blut-Hirn-Schranke leicht passiert, positiv reagiert. Die positive Wirkung der anderen getesteten Sympathomimetica ist vielleicht peripher bedingt.

Die Weckamine bewirken ebenfalls eine Hyperthermie, welche zum großen Teil zentralen Ursprungs sein dürfte.

Zum Anstieg der Körpertemperatur nach Gabe von Lysergsäurediäthylamid (LSD) tragen sowohl vermehrte Wärmeproduktion als auch verminderte Wärmeabgabe bei (Cerletti 1955). Die LSD-Hyperthermie kann gehemmt werden durch Narcotica, Chlorpromazin, Sympathicolytica, Ganglienblocker und kleine Dosen von Morphin (Cerletti 1955). Zentrale Analeptica potenzieren den LSD-Effekt (Dhawan 1959). Diese Befunde deuten auf einen zentralen Ursprung der Hyperthermie hin. Die übrigen vegetativen Funktionen (Hyperglykämie, Mydriase, Piloerektion, Puls- und Respirationsbeschleunigungen) lassen am ehesten auf eine zentrale sympathicomimetische Wirkung schließen (Rothlin u. Cerletti 1956).

Die durch Psilocybin hervorgerufene Hyperthermie ist wahrscheinlich ebenfalls zentral bedingt. Diese Substanz besitzt klinisch ähnliche, aber wesentlich schwächere pharmakologische Wirkungen als LSD (Hollister 1961). Um beim Kaninchen eine Hyperthermie zu erreichen, muß man eine 200mal stärkere Dosierung anwenden als bei LSD (Jacob 1965).

Die Wirkung von Muscimol ist wahrscheinlich, ähnlich wie die von Psilocybin, ebenfalls zentralen Ursprungs.

LSD und Psilocybin antagonisieren die Reserpin-Hypothermie, wobei von Psilocybin ebenfalls höhere Dosen benötigt werden als von LSD. Muscimol antwortet ebenfalls antagonistisch, während Mescaline und Ibotensäure keine Wirkung aufweisen.

Über die Genese der durch Analeptica hervorgerufenen Hyperthermie liegen noch wenige Versuche vor. Sicher trägt die erhöhte Wärmebildung infolge gesteigerter Muskelkrämpfe zum Anstieg der Körpertemperatur bei (Eichenberger 1966b). Es müssen aber noch andere Faktoren eine Rolle spielen, da Versuche an curarisierten und narkotisierten Tieren ebenfalls eine Temperaturerhöhung bewirken (Shemano u. Nickerson 1958; Hahn 1943).

Die Hyperthermie tritt bei diesen Stoffen erst in sehr hohen Dosen, welche nahe der Krampfschwelle liegen, ein. Bei der reserpinisierten Maus fanden wir dieselben Resultate, d. h. ebenfalls eine Temperaturerhöhung nach Gabe hoher Dosen.

Die Hyperthermie durch die Krampfgifte Picrotoxin und Strychnin ist hauptsächlich durch die krampfzeugende Wirkung bedingt (Eichenberger 1966b). Mit Strychnin konnten wir beim reserpinisierten Tier keine Temperaturerhöhung hervorrufen, da die Tiere bei höheren Dosierungen (über 1 mg/kg) starben.

Die Antihistaminica reagieren analog Chlorpromazin und Imipramin. Wir finden bei einigen Substanzen keine Temperaturerhöhung nach Verabreichung von Reserpin, andere wiederum bewirken eine Hyperthermie. Die Temperatureffekte sind anscheinend kaum mit einem histaminergen System verbunden.

Histamin ergibt an der reserpinisierten Maus keinen Anstieg der Körpertemperatur. Versuche an Ratten zeigten, daß weder die durch Reserpin bedingte 5-HT-Freisetzung noch die Sedation durch Verabreichung von Histamin vermindert wird (Lavery 1963).

Betrachten wir unsere Resultate zusammenfassend, so stellen wir fest, daß eine Temperaturerhöhung bei reserpinisierten Mäusen eintritt durch Thymoleptica, die meisten halluzinogen wirkenden Substanzen, die Weckamine, aber auch durch Sympathomimetica und Analeptica, deren Wirkung vorwiegend zentral bedingt ist, und durch einige Antihistaminica. Wir schließen daraus, daß unsere Methode wohl einen Hinweis auf eine zentral erregende Wirkung geben kann, daß sie aber nicht spezifisch ist für Thymoleptica. Sie leistet im Screening nur in Kombination mit anderen Methoden gute Dienste.

Interessant ist die Feststellung, daß 5-HT und insbesondere 5-HTP keine Temperatureffekte bewirken, während Dopa andererseits die Temperatur erhöht. Außerdem zeigen Cholinergica, ebenso wie alle peripheren Sympatholytica und Ganglienblocker, in unseren Versuchen keine Wirkung. Auch einige Neuroleptica, Tranquillizer, Hypnotica, Anticonvulsiva und Analgetica führen nicht zu einer Hyperthermie der reserpinisierten Maus.

Wir dürfen daraus schließen, daß der Wiederanstieg der Temperatur hauptsächlich durch zentrale adrenerge Systeme ausgelöst wird.

Zusammenfassung

Wir haben einen neuen Screening-Test bei Mäusen zur Erfassung potentieller Antidepressiva auf seine Spezifität hin geprüft. Der Methode liegt der Antagonismus dieser Substanzen gegen die durch Reserpin verursachte Hypothermie zugrunde.

Wir untersuchten verschiedene Stoffgruppen und fanden eine Temperaturerhöhung durch Thymoleptica, die meisten halluzinogen wirkenden Substanzen, Weckamine, aber auch durch Sympathomimetica und Analeptica und durch einige Antihistaminica. Dies deutet auf eine besondere Beteiligung zentraler adrenerger Systeme hin. Die Methode kann, wie unsere Versuche zeigen, wohl einen Hinweis auf eine zentral erregende Wirkung geben, sie ist aber für eine bestimmte Wirkstoffklasse — wie Thymoleptica — nicht spezifisch. In Kombination mit anderen Tests wird sie im Screening gute Dienste leisten.

Fräulein E. Pichler möchten wir für ihre stets fleißige Mitarbeit bestens danken.

Summary

Reversal of Hypothermia in Reserpinised Mice by Neuro- and Psycholeptic Drugs

In mice we tried a new screening test for detecting possible antidepressive drugs for its specificity. The method is based on the antagonism of these substances against reserpine-induced hypothermia.

We studied various chemical classes and observed a rise of temperature by thymoleptic drugs, by most hallucinogenic substances, stimulants and likewise by sympathomimetic, analeptic and antihistaminic compounds. This seems to indicate that central adrenergic

systems play a particular part. As our experiments demonstrate the method may indicate a certain centrally stimulating effect but it is not specific for individual groups such as thymoleptics. Combined with other tests it will serve well for screening drugs.

Literatur

- Askew, B. M., *Life Sci. (Oxford)* **10**, 725—731 (1963)
 Ankermann, H., *Acta Biol. Med. Germ.* **12**, 711—715 (1964)
 Bastian, J. W., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **133**, 347—364 (1961)
 Bligh, J., *J. Physiol. (London)* **185**, 46—47 (1966)
 Borison, H. u. Clark, W., *Adv. Pharmacol.* **5**, 129—203 (1967)
 Brittain, R. T., *J. Pharm. Pharmacol.* **18**, 621—623 (1966)
 Brücke, Th. von u. Hornykiewicz, O., *Pharmakologie der Psychopharmaka*, 1. Aufl., p. 36—98, Berlin, Springer, 1966
 Cerletti, A., LSD and related compounds. *Trans. 2nd Conf. Neuropharmacol.* New York, Macy Foundation, 1955
 Chen, G. u. Böhner, B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **151**, 179—184 (1961)
 Cooper, K. E., Cranston, W. I. u. Honour, A. J., *J. Physiol. (London)* **181**, 852—864 (1965)
 Costa, E., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **96**, 118—150 (1962)
 Dhawan, B. N., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **123**, 186—194 (1959)
 Eichenberger, E., in: *Handb. exp. Pharmacol.*, Bd. XVI/15, p. 218, Berlin, Springer, 1966 a; p. 285—306, 1966 b
 Euler, C. u. Soederberg, U., *Acta Physiol. Scand.* **42**, 112—129 (1958)
 Feldberg, W. u. Myers, R. D., *J. Physiol. (London)* **173**, 226—237 (1964)
 Giaja, J. u. Dimitrijevic, N., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **45**, 342—360 (1953)
 Gupta, S. K., Patel, M. A. u. Joseph, A. D., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **128**, 82—88 (1960)
 Hahn, F., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **202**, 165—193 (1943)
 Hardy, J. D., *Physiol. Rev.* **41**, 521—606 (1961)
 Hensel, H., in: Keidel, W. D., *Lehrbuch der Physiologie*, 1. Aufl., p. 219—231, Stuttgart, Thieme, 1967
 Herr, F. u. Stewart, J., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **134**, 328—342 (1961)
 Hollister, L. E., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **150**, 42—52 (1961)
 Jacob, J., *Arch. Int. Pharmacodyn.* **145**, 528—545 (1963)
 Lavery, R., *J. Neurochem.* **10**, 151—154 (1963)
 Naecke, O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **214**, 147—151 (1952)
 Pletscher, A., *Neuropsychopharmacology* **4**, 16—23 (1965 a)
 Pletscher, A., *Int. Psych. Clin.* **2**, 861—883 (1965 b)
 Rothlin, E. u. Cerletti, A., *Experientia* **12**, 154—155 (1956)
 Scheckel, C. L. u. Boff, E., *Psychopharmacologia (Berlin)* **5**, 198—208 (1964)
 Shemano, I. u. Nickerson, N., *Canad. J. Biochem.* **36**, 1243—1249 (1958)
 Sigg, E. B., *Canad. Psychiat. Ass. J. A, Spec. Suppl.* 75—83 (1959)
 Sigg, E. B., Gyermek, L. u. Hill, R. T., *Psychopharmacologia (Berlin)* **7**, 144—149 (1965)
 Smith, R. E., *Drugs interfering with thermoregulation*. 2nd Int. Pharmacol. Meeting **2**, 155—279 (1964)
 Somerville, A. R. u. Whittle, B. A., *Brit. J. Pharm. Chemother.* **31**, 120—131 (1967)

Für die Verff.: Prof. Dr. P. G. Waser, *Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, CH 8006 Zürich (Schweiz)*

Curriculum vitae

Am 29. Juli 1938 wurde ich in Bern geboren. Nach bestandener Matura, Typus B, in Burgdorf im Jahre 1957, studierte ich an der Universität Bern drei Semester Pharmazie. Im Anschluß absolvierte ich das erste pharmazeutische Propädeutikum und war nachher während sechs Monaten als Praktikantin tätig. Da ich von meiner Berufswahl nicht sehr begeistert war, entschloß ich mich im Herbst 1959, das Medizinstudium zu ergreifen. In Bern legte ich das erste und zweite propädeutische Examen ab. Es folgten die klinischen Semester in Zürich, wo ich im Jahre 1965 meine Studien mit dem eidgenössischen Staatsexamen abschloß. Anschließend arbeitete ich während 2½ Jahren am Pharmakologischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Professor Dr. P. G. Waser), wo diese Arbeit entstand.

Herrn Professor Dr. P. G. Waser, unter dessen Leitung diese Arbeit entstand, möchte ich für die wertvollen Ratschläge und Anregungen, die er mir stets zuteil werden ließ, meinen herzlichen Dank aussprechen.

